



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408299 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102124610

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4704(2006.01)

A61K9/14 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/11

美國

61/670,268

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：薩法堤 蓋迪 SARFATI, GADI (IL)；羅文格爾 伊歐納 LOVINGER, IOANA

(IL)；利齊 達尼特 LICHT, DANIT (IL)；薩菲迪 穆罕默德 SAFADI,

MUHAMMAD (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 35 頁

(54)名稱

不含鹼化劑之拉喹莫德 (LAQUINIMOD) 調配物

LAQUINIMOD FORMULATIONS WITHOUT ALKALIZING AGENT

(57)摘要

本發明提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該穩定醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑。本發明亦提供製備該穩定醫藥組合物之方法及包含該穩定醫藥組合物之密封包裝。本發明另外提供治療罹患某一形式之多發性硬化之個體或減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀的方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物。本發明進一步提供如本文所描述之穩定醫藥組合物之用途，其用於治療罹患某一形式之多發性硬化之個體或用於減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408299 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102124610

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4704(2006.01)

A61K9/14 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/11

美國

61/670,268

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：薩法堤 蓋迪 SARFATI, GADI (IL)；羅文格爾 伊歐納 LOVINGER, IOANA

(IL)；利齊 達尼特 LICHT, DANIT (IL)；薩菲迪 穆罕默德 SAFADI,

MUHAMMAD (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 35 頁

(54)名稱

不含鹼化劑之拉喹莫德 (LAQUINIMOD) 調配物

LAQUINIMOD FORMULATIONS WITHOUT ALKALIZING AGENT

(57)摘要

本發明提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該穩定醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑。本發明亦提供製備該穩定醫藥組合物的方法及包含該穩定醫藥組合物之密封包裝。本發明另外提供治療罹患某一形式之多發性硬化之個體或減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀的方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物。本發明進一步提供如本文所描述之穩定醫藥組合物的用途，其用於治療罹患某一形式之多發性硬化之個體或用於減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀。

發明摘要

※ 申請案號：102124610

A61K 31/474 (2006.01)

※ 申請日：102.7.9

A61K 9/14 (2006.01)

※IPC 分類：A61P 5/20 (2006.01)

【發明名稱】

不含鹼化劑之拉喹莫德(LAQUINIMOD)調配物

LAQUINIMOD FORMULATIONS WITHOUT ALKALIZING
AGENT

○ 【中文】

本發明提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該穩定醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑。本發明亦提供製備該穩定醫藥組合物之方法及包含該穩定醫藥組合物之密封包裝。本發明另外提供治療罹患某一形式之多發性硬化之個體或減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀的方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物。本發明進一步提供如本文所描述之穩定醫藥組合物之用途，其用於治療罹患某一形式之多發性硬化之個體或用於減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀。

【英文】

The subject invention provides a stable pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of laquinimod, an amount of a filler, and an amount of a lubricant, wherein the stable pharmaceutical composition is free of an alkalizing agent or an oxidation reducing agent. The subject invention also provides processes for making the stable pharmaceutical composition and sealed packages comprising the stable pharmaceutical composition. The subject invention additionally provides method for treating a subject afflicted with a form of multiple sclerosis or for alleviating a symptom of multiple sclerosis in a subject afflicted with a form of multiple sclerosis comprising administering to the subject a stable pharmaceutical composition as described herein. The subject invention further provides for use of a stable pharmaceutical composition as described herein for treating a subject afflicted with a form of multiple sclerosis or for alleviating a symptom of multiple sclerosis in a subject afflicted with a form of multiple sclerosis.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

不含鹼化劑之拉喹莫德(LAQUINIMOD)調配物

LAQUINIMOD FORMULATIONS WITHOUT ALKALIZING
AGENT

本申請案通篇參考各種公開案、公開專利申請案及專利。該等文件之揭示內容藉此以引用的方式全部併入本申請案中，以更充分地描述本發明所屬技術之發展現狀。

【先前技術】

拉喹莫德(Laquinimod)為在急性實驗性自體免疫腦脊髓炎(aEAE)模型中已顯示為有效的一種化合物(美國專利第6,077,851號)。其化學名稱為N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4-羥基-5-氯-1-甲基-2-側氧基喹啉-3-甲醯胺，且其化學登記號為248281-84-7。合成拉喹莫德之方法及其鈉鹽之製備揭示於美國專利第6,077,851號中。合成拉喹莫德之另一種方法揭示於美國專利第6,875,869號中。

包含拉喹莫德鈉之醫藥組合物揭示於例如美國專利第7,989,473號與PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號中。

拉喹莫德鈉具有高口服生物可用性，且已被推薦作為用於治療多發性硬化(MS)之口服調配物。(Polman，2005年及 Sandberg-Wollheim，2005年)。研究亦顯示拉喹莫德可減少復發性MS中活動性MRI病變之發展。(Polman 2005年)。

【發明內容】

本發明提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該穩定醫藥組合物不含

鹼化劑或氧化還原劑。

本發明亦提供一種製備穩定醫藥組合物之方法，該醫藥組合物包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，該方法包含：a)獲得拉喹莫德、潤滑劑及填充劑；b)混合步驟a)之拉喹莫德、潤滑劑及填充劑以得到不含鹼化劑或氧化還原劑之乾式混合物；及c)壓縮步驟b)之乾式混合物以形成錠劑。

本發明亦提供一種製備穩定醫藥組合物之方法，該醫藥組合物包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，該方法包含：a)獲得拉喹莫德、潤滑劑及填充劑；b)將填充劑添加至混合器中；c)將拉喹莫德溶解在水中以形成拉喹莫德溶液；d)將步驟c)之拉喹莫德溶液添加至步驟b)之混合器；e)混合拉喹莫德溶液與甘露醇以形成顆粒；f)乾燥步驟e)之顆粒以形成經乾燥之顆粒；g)將步驟f)之經乾燥之顆粒過篩；h)研磨由步驟g)產生之顆粒以形成經研磨之顆粒；i)將潤滑劑添加至步驟h)之經研磨之顆粒中以形成混合物；j)將步驟i)之混合物摻合至混合器中以得到不含鹼化劑或氧化還原劑之乾式混合物；及k)將步驟j)之乾式混合物填充至膠囊中或將步驟j)之乾式混合物壓縮以形成錠劑。

本發明亦提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，其藉由本文中所述之方法來製備。

本發明亦提供一種密封包裝，其包含本文中所述之穩定醫藥組合物。

本發明亦提供一種密封包裝，其含有包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑之穩定醫藥組合物，其中該醫

藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，且其中該密封包裝具有不超過9.2毫克/天/公升之透濕性。

本發明亦提供一種治療罹患某一形式之多發性硬化之個體之方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物以便藉此治療個體。

本發明亦提供一種減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀之方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物以便藉此減緩個體之多發性硬化症狀。

本發明亦提供如本文所描述之穩定醫藥組合物之用途，其用於治療罹患某一形式之多發性硬化之個體。

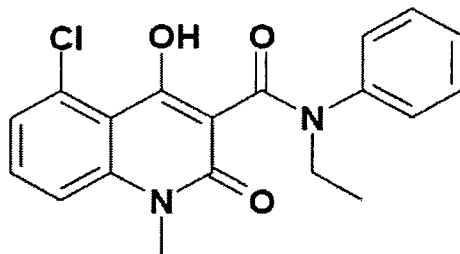
本發明亦提供如本文所描述之穩定醫藥組合物之用途，其用於減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

拉喹莫德為具有以下化學結構之小分子：



拉喹莫德

拉喹莫德為一種口服免疫調節劑，其已在各種實驗性發炎性/自體免疫動物模型中顯示治療效果，諸如實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)、多發性硬化(MS)動物模型、葡聚糖硫酸鈉(DSS)誘導之發炎性腸病結腸炎、I型糖尿病(IDDM)非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠、格林巴利症候群(Guillain-Barre Syndrome)實驗性自體免疫神經炎(EAN)、

全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、狼瘡腎炎、狼瘡關節炎、克羅恩氏病(Crohn's Disease)及類風濕性關節炎。拉喹莫德在此等模型中之治療活性由多種機械效應產生，包括藉由調變趨化因子介導之T細胞黏著來減少白細胞浸潤至靶組織中、調變細胞因子平衡、下調II類MHC從而引起抗原呈現改變，及對樹突狀細胞亞群之影響。

本發明人意外地發現穩定且不含鹼化劑之拉喹莫德調配物。在本發明之前，此項技術中認為鹼化劑為提供穩定拉喹莫德調配物所必需的。

實施例

本發明提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該穩定醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑。

在本發明之一實施例中，穩定醫藥組合物係呈固體形式組合物。在另一實施例中，穩定醫藥組合物不含鹼化劑且不含氧化還原劑。

在一個實施例中，穩定醫藥組合物之水分含量不超過4%。在另一實施例中，穩定醫藥組合物含有少於1.5重量%之H₂O。在另一實施例中，穩定醫藥組合物含有少於0.5重量%之H₂O。在又一實施例中，組合物中之非極性雜質總量相對於拉喹莫德之量少於0.5重量%。

在一個實施例中，填充劑以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，填充劑為乳糖、單水合乳糖、澱粉、異麥芽糖、甘露醇、羥基乙酸澱粉鈉、山梨醇、經噴霧乾燥之乳糖、無水乳糖或其組合。在又一實施例中，填充劑為甘露醇或單水合乳糖。

在一個實施例中，潤滑劑以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉。

在一個實施例中，穩定醫藥組合物不含崩解劑。在另一實施例

中，穩定醫藥組合物不含交聯羧甲纖維素鈉。

在一個實施例中，拉喹莫德為拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽，該醫藥學上可接受之鹽為鋰鹽、鈉鹽或鈣鹽。在另一實施例中，拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽為拉喹莫德鈉。

在一個實施例中，拉喹莫德以固體粒子形式存在於組合物中。

在一個實施例中，拉喹莫德之治療有效量為0.25 mg至1.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之治療有效量為0.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之治療有效量為0.6 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之治療有效量為1.0 mg。在又一實施例中，拉喹莫德之治療有效量為1.2 mg。

在一個實施例中，潤滑劑介於穩定醫藥組合物總重量的0.5%至2.0%之間。在另一實施例中，填充劑介於穩定醫藥組合物總重量的89.0%至99.5%之間。

在一個實施例中，穩定醫藥組合物基本上由拉喹莫德鈉、甘露醇及硬脂酸鎂組成。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含0.21%至0.35%拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽、89.0%至99.5%甘露醇及0.5%至2.0%硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含0.15%至0.35%拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽、97.65%至99.5%甘露醇及0.5%至2.0%硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含約0.21%拉喹莫德鈉、約98.80%甘露醇及約0.99%硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含0.21%拉喹莫德鈉、98.80%甘露醇及0.99%硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含約0.64 mg拉喹莫德鈉、約300 mg甘露醇及約3.0 mg硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含0.64 mg拉喹莫德鈉、

300 mg甘露醇及3.0 mg硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含約0.19%拉喹莫德鈉、約98.94%甘露醇及約0.87%硬脂酸鎂。在另一實施例中，以醫藥組合物之總重量計，穩定醫藥組合物包含0.19%拉喹莫德鈉、98.94%甘露醇及0.87%硬脂酸鎂。

在一個實施例中，按體積計總量之10%或10%以上之拉喹莫德固體粒子具有大於40微米之尺寸。在另一實施例中，按體積計總量之50%或50%以上之拉喹莫德固體粒子具有大於15微米之尺寸。

在一個實施例中，穩定醫藥組合物呈錠劑形式。在另一實施例中，穩定醫藥組合物呈膠囊形式。

本發明亦提供一種製備穩定醫藥組合物之方法，該醫藥組合物包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，該方法包含：a)獲得拉喹莫德、潤滑劑及填充劑；b)混合步驟a)之拉喹莫德、潤滑劑及填充劑以得到不含鹼化劑或氧化還原劑之乾式混合物；及c)壓縮步驟b)之乾式混合物以形成錠劑。

在本發明之一實施例中，該方法包含在步驟b)之前將潤滑劑通過篩。在另一實施例中，方法包含在步驟b)之前將填充劑通過篩。

本發明亦提供一種製備穩定醫藥組合物之方法，該醫藥組合物包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，該方法包含：a)獲得拉喹莫德、潤滑劑及填充劑；b)將填充劑添加至混合器中；c)將拉喹莫德溶解在水中以形成拉喹莫德溶液；d)將步驟c)之拉喹莫德溶液添加至步驟b)之混合器中；e)混合拉喹莫德溶液與甘露醇以形成顆粒；f)乾燥步驟e)之顆粒以形成經乾燥之顆粒；g)將步驟f)之經乾燥之顆粒過篩；h)研磨由步驟g)產生之顆粒以形成經研磨之顆粒；i)將潤滑劑添

加至步驟h)之經研磨之顆粒中以形成混合物；j)將步驟i)之混合物摻合至混合器中以得到不含鹼化劑或氧化還原劑之乾式混合物；及k)將步驟j)之乾式混合物填充至膠囊中或將步驟j)之乾式混合物壓縮以形成錠劑。

在一實施例中，該方法包含在步驟i)之前將潤滑劑通過篩。在另一實施例中，該方法包含在步驟i)之前將填充劑通過篩。

本發明亦提供一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，其藉由本文中所述之方法來製備。

本發明亦提供一種密封包裝，其包含本文中所述之穩定醫藥組合物。在一個實施例中，該密封包裝進一步包含乾燥劑。在另一實施例中，該乾燥劑為矽膠。

在一個實施例中，在40°C及75%之相對濕度(RH)下儲存2個月之後，密封包裝含有少於0.5重量%之拉喹莫德降解物。

本發明亦提供一種密封包裝，其含有包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑之穩定醫藥組合物，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，且其中該密封包裝具有不超過9.2毫克/天/公升之透濕性。

本發明亦提供一種治療罹患某一形式之多發性硬化之個體之方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物以便藉此治療個體。

本發明亦提供一種減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀之方法，該方法包含向該個體投與如本文所描述之穩定醫藥組合物以便藉此減緩個體之多發性硬化症狀。

本發明亦提供如本文所描述之穩定醫藥組合物之用途，其用於治療罹患某一形式之多發性硬化之個體。

本發明亦提供如本文所描述之穩定醫藥組合物之用途，其用於減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀。

對於前述實施例，預期本文揭示之各實施例適用於所揭示之其他實施例中之每一者。

劑量單元可包含單一化合物或化合物混合物。劑量單元可經製備用於口服劑型，諸如錠劑、膠囊、丸劑、粉末及顆粒。

拉喹莫德可以與適合之醫藥稀釋劑、增量劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥學上可接受之載劑)之混雜物形式投與，該等載劑係關於預期投藥形式適當地選擇且符合習知醫藥規範。單元將呈適於口服投與之形式。拉喹莫德可單獨投與，然而通常與醫藥學上可接受之載劑混合，且以錠劑或膠囊、脂質體或聚結粉末之形式共同投與。適合之固體載劑之實例包括乳糖、蔗糖、明膠及瓊脂。

膠囊或錠劑可經調配且可製備成易於吞咽或咀嚼；其他固體形式包括顆粒及散裝粉末。錠劑可含有適合之黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解性試劑(崩解劑)、著色劑、調味劑、流動誘導劑及熔融劑。舉例而言，對於以錠劑或膠囊之單位劑型口服投與，活性藥物組分可與可口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乳糖、明膠、瓊脂、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、磷酸氫鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇、微晶纖維素及其類似物)組合。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米澱粉、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠)、或海藻酸鈉、聚維酮、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠、交聯羧甲纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉及其類似物。

可用於調配本發明之口服劑型之技術、醫藥學上可接受之載劑

及賦形劑之特定實例描述於例如美國專利申請公開案第2005/0192315號、PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號、第WO 2007/047863號及第WO 2007/146248號中，該等公開案中之每一者藉此以引用的方式併入本申請案中。

用於製備適用於本發明之劑型的一般技術及組合物描述於以下參考文獻中：7 Modern Pharmaceutics，第9章及第10章(Banker與Rhodes編，1979年)；Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman等人，1981年)；Ansel，Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms第2版(1976年)；Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版(Mack Publishing Company, Easton Pa.，1985年)；Advances in Pharmaceutical Sciences(David Ganderton，Trevor Jones編，1992年)；Advances in Pharmaceutical Sciences第7卷(David Ganderton、Trevor Jones、James McGinity編，1995年)；Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences，Series 36 (James McGinity編，1989年)；Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences，第61卷(Alain Rolland編，1993年)；Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy、S. S. Davis、Clive G. Wilson編)；Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences，第40卷(Gilbert S. Banker、Christopher T. Rhodes編)。此等參考文獻藉此以全文引用的形式併入本申請案中。

術語

如本文所使用且除非另外說明，以下術語中之每一者將具有下文闡述之定義。

如本文所使用，「拉喹莫德」意謂拉喹莫德酸或其醫藥學上可接

受之鹽。

「鹽」為本發明化合物之鹽，其已藉由製成該等化合物之酸或鹼鹽而改質。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機酸或鹼加成鹽。如用於本申請案中之拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽、錳鹽、銅鹽、鋅鹽、鋁鹽及鐵鹽。拉喹莫德之鹽調配物及其製備方法描述於例如美國專利第 7,589,208 號及 PCT 國際申請公開案第 WO 2005/074899 號中，該等專利藉此以引用的方式併入本申請案中。

如本文所使用，「鹼化劑」可與術語「鹼反應組分」或「鹼試劑」互換使用，且係指中和使用其的醫藥組合物中之質子且升高該醫藥組合物之 pH 值的任何醫藥學上可接受之賦形劑。

如本文所使用，「氧化還原劑」係指以下化學品之群組，包括「抗氧化劑」、「還原劑」及「螯合劑」。

如本文所使用，「抗氧化劑」係指選自由以下各者組成之群之化合物：生育酚、甲硫胺酸、麩胱甘肽、生育三烯酚、二甲基甘胺酸、甜菜鹼、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、薑黃萃取物 (turmerin)、維生素 E、抗壞血酸棕櫚酸酯、生育酚、甲磺酸去鐵胺 (defetoxamine mesylate)、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、沒食子酸丙酯、偏亞硫酸氫鈉或偏亞硫酸氫鉀、亞硫酸鈉或亞硫酸鉀、 α 生育酚或其衍生物、抗壞血酸鈉、乙二胺四乙酸二鈉 (disodium edetate)、BHA (丁基化羥基甲氧苯)、所提及化合物之醫藥學上可接受之鹽或酯及其混合物。

如本文所使用之術語「抗氧化劑」亦指類黃酮，諸如選自以下群組者：槲皮素、桑色素 (morin)、柚皮素及橙皮素、紫杉葉素 (taxifolin)、阿福豆苷 (afzelin)、槲皮苷 (quercitrin)、楊梅樹皮苷、染料木素、芹黃素及雞豆黃素 A、黃酮、夫拉平度 (flavopiridol)、異黃

酮(諸如大豆異黃酮、染料木素)、兒茶素(諸如茶葉兒茶素、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate))、黃酮醇、表兒茶素、橙皮素、金黃素、洋芫荽苷、橙皮苷、葉黃酮及芸香苷。

如本文所使用，「還原劑」係指選自由以下各者組成之群之化合物：含巰基化合物、硫代甘油、巰基乙醇、硫代乙二醇、硫代二乙二醇、半胱胺酸、硫葡萄糖、二硫蘇糖醇(DTT)、二硫-雙順丁烯二醯亞胺基乙烷(DTME)、2,6-雙第三丁基-4-甲酚(BHT)、連二亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲脒偏亞硫酸氫鈉及亞硫酸氫銨。

如本文所使用，「螯合劑」係指選自由以下各者組成之群之化合物：青黴胺、曲恩汀(trientine)、N,N'-二乙基二硫代胺基甲酸酯(DDC)、2,3,2'-四胺(2,3,2'-tet)、新亞銅試劑(neocuproine)、N,N,N',N'-肆(2-吡啶基甲基)乙二胺(TPEN)、1,10-啡啉(PHE)、四伸乙基五胺、三伸乙基四胺及參(2-羧基乙基)膦(TCEP)、鐵胺、CP94、EDTA、呈甲磺酸鹽形式之去鐵胺B (DFO) (亦稱為去鐵敏B甲磺酸鹽(DFOM))、得自Novartis (之前為Ciba-Giegy)之得斯芬(desferal)，及去鐵鐵蛋白(apoferritin)。

如本文所使用，「不含」化學實體之組合物意謂組合物(若)含有一定量無法避免之化學實體，但該化學實體不為調配物之一部分，且在製造過程之任何階段均不肯定地添加。舉例而言，「不含」鹼化劑之組合物意謂鹼化劑(若存在)按重量計為組合物之少數組分。較佳地，當組合物「不含」某一組分時，該組合物包含少於0.1重量%、0.05重量%、0.02重量%或0.01重量%之該組分。

如本文所使用，在數值或範圍之情況下的「約」意謂所述或所主張的數值或範圍之 $\pm 10\%$ 。

以毫克度量之拉喹莫德之「量」或「劑量」係指製劑中存在之拉喹莫德酸之毫克數，不管何種製劑形式。

如本文結合本發明組合物所使用之術語「穩定醫藥組合物」指示在儲存期間保持有效醫藥成分之物理穩定性/完整性及/或化學穩定性/完整性之組合物。此外，「穩定醫藥組合物」之特徵在於與時間零之降解產物含量相比，在40°C /75% RH下6個月後降解產物含量不超過5%或在55°C /75% RH下兩週後不超過3%。

如本文所使用，「治療」涵蓋例如誘導疾病、病症或病狀之抑制、消退、或停滯，或改善或減緩疾病、病症或病狀之症狀。如本文所使用之「改善」或「減緩」病狀或病況應意謂減輕或減少彼病狀或病況之症狀。如本文所使用之「抑制」個體之疾病發展或疾病併發症意謂預防或減少個體之疾病發展及/或疾病併發症。

如本文所使用，如有效達到終點之量中之「有效」(亦即，「治療有效量」)意謂當以本發明之方式使用時，足以產生指定治療反應而無過度不良副作用(諸如毒性、刺激或過敏反應)且與合理的效益/風險比率相匹配之組分數量。舉例而言，有效治療罹患某一形式之多發性硬化之個體的量。特定的有效量將隨諸如以下因素而變化：治療之具體病狀、患者之身體狀況、治療之哺乳動物類型、治療之持續時間、同時進行之治療(若存在)之性質及所採用之特定調配物及化合物或其衍生物之結構。

「向個體投與」意謂向個體給予、分配或施用藥品、藥物或治療法以減輕、治癒或減少與病狀(例如，病理性病狀)相關之症狀。

如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」係指適合為人類及/或動物使用而無不當的不良副作用(諸如毒性、刺激及過敏反應)且與合理的效益/風險比率相匹配之載劑或賦形劑。其可為醫藥學上可接受之溶劑、懸浮劑或媒劑用於向個體傳遞本發明化合物。「醫藥學上可接受之載劑」包括「填充劑」，其填滿錠劑或膠囊之尺寸，使其生產上可行且便於消費者使用。藉由增加總體積，填充劑使最終產物可能

具有供患者處理之適當體積。「醫藥學上可接受之載劑」亦包括「潤滑劑」，其防止成分聚結在一起，且防止成分黏在錠劑衝頭或膠囊填充機上。潤滑劑亦確保錠劑可在固體與模壁之間的低摩擦下成形及脫模。

應瞭解，當提供參數範圍時，本發明亦提供彼範圍內的所有整數及其十分位及百分位。舉例而言，「0.15%至0.35%」包括0.15%、0.16%、0.17%等直至0.35%。

參考以下實驗細節將更好地理解本發明，然而熟習此項技術者將容易瞭解，詳述之特定實驗僅為本發明之例示，本發明在其後的申請專利範圍中更充分地描述。

實驗細節

實例1：在添加或不添加水之情況下拉喹莫德鈉與填充劑之相容性

在HDPE安全容器(securitainer)(罐子)中，製備若干二元摻合物，其含有拉喹莫德鈉與填充劑(甘露醇或乳糖)，含水或不含水，如表1中呈現。

表1：拉喹莫德鈉與填充劑之乾式與濕式組合物

批次編號	活性材料	賦形劑	水
1	拉喹莫德鈉1	甘露醇300 mg (466.66)	-
2	拉喹莫德鈉1	甘露醇300 mg (466.66)	+
3	拉喹莫德鈉1	單水合乳糖160 mg (248.88)	-
4	拉喹莫德鈉1	單水合乳糖160 mg (248.99)	+

製備批次1與批次3 (乾式)及批次2與批次4 (濕式)

藉由向塑膠安全容器(HDPE罐)中置放4.5 mg拉喹莫德鈉及2.1 g甘露醇或1.12 g單水合乳糖來製備乾式摻合物。安全容器用聚丙烯帽蓋封閉且置放於V型摻合機中。隨後將其混合10分鐘以形成批次1與批次3。

藉由向塑膠安全容器(HDPE罐)中置放4.5 mg拉喹莫德鈉及2.1 g甘露醇或1.12 g單水合乳糖來製備濕式摻合物。安全容器用聚丙烯帽蓋封閉且置放於V型摻合機中。隨後將其混合10分鐘以形成批次2與

批次4。隨後打開聚丙烯帽蓋，且向各安全容器中添加10滴水，且用刮勺將內容物混合以確保粉末潤濕。安全容器再用聚丙烯帽蓋封閉。

將所有摻合物置放在穩定室中在55℃下兩週。

兩週後，測試摻合物之分析物、極性及非極性IDD。結果呈現在表2及表3中。

表2：乾式組合物對比濕式組合物之結果

批次編號	5-HLAQ	MCQ 與 MCQCA	MCQME	MCQEE	RRT ~ 0.19	RRT ~ 0.20	RRT ~ 0.22	RRT ~ 1.20	總計
1	-	-	-	-	-	0.08	0.04	-	0.12
2	<0.05	0.40	<0.02	<0.02	0.11	0.08	0.05	0.24	0.88

表3：乾式組合物對比濕式組合物之結果

批次編號	5-HLAQ	RRT ~ 0.14	RRT ~ 0.17	RRT ~ 0.18	RRT ~ 0.21	RRT ~ 0.23 ~ 0.81	RRT ~ 1.17	RRT ~ 1.50	總計
3	-	0.01	0.03	0.01	-	-	0.05	0.03	0.13
4	0.05	-	0.09	-	0.09	0.14	-	0.03	0.40

所有組合物中均未獲得明顯非極性雜質。

根據表2與表3中呈現之結果，相比於兩種調配物之濕式摻合物，乾式摻合物(批次1與批次3)中獲得優良的穩定性結果。

在拉喹莫德鈉-甘露醇濕式摻合物(批次2)中，獲得總共0.88%極性IDD，而乾式摻合物(批次1)中獲得總共0.12%極性IDD。

在拉喹莫德鈉-乳糖濕式摻合物(批次4)中，獲得總共0.40%極性IDD，而乾式摻合物(批次3)中獲得總共0.13%極性IDD。

爲了評估乾式製造法與濕式製造法之間的差異，將藉由乾式混合法製備之膠囊與藉由濕式造粒製備之膠囊進行比較，Pruv® (硬脂醯反丁烯二酸鈉)作爲潤滑劑。膠囊包裝於具有聚丙烯帽蓋(帽蓋中插入2 g矽膠)的50 cc Duma®瓶子中。不含鹼化劑之乾式調配物(批次5)與不含鹼化劑之濕式調配物(批次6)之組成呈現在表4中。

表4：乾式混合及濕式造粒調配物

組成(mg)	批次編號	
	5	6

拉喹莫德鈉	0.64	0.64
甘露醇	300.00	340.00
Pruv®	3.0	3.4
總計	303.64	344.04

製造批次5及批次6

批次5 (乾式)

使用30目篩將甘露醇過篩且將其與拉喹莫德鈉一起放入V型摻合機中。隨後摻合混合物15分鐘。使用50目篩將潤滑劑(Pruv®)過篩，將其添加至V型摻合機中，且再摻合5分鐘。

隨後將304 mg最終摻合物填充至1號白色不透明明膠膠囊中。將膠囊包裝至具有聚丙烯帽蓋(在帽蓋中插入2 g矽膠)之50 cc Duma®瓶子中。

將膠囊置放在穩定室中在40°C /75% RH下3個月，且測試其分析物、溶解、極性及非極性IDD。

批次6 (濕式)

爲了製造批次6，將甘露醇置放於高剪切混合器中。將拉喹莫德鈉溶解於純水中，且添加至甘露醇中。在高剪切混合器中混合甘露醇及造粒溶液以獲得所需顆粒。

獲得之顆粒在流化床乾燥器中乾燥，直至獲得不超過0.5%之乾燥失重(LOD)。使用0.8 mm篩研磨乾燥之顆粒。將經研磨之顆粒轉移至V型摻合機中。

使用50目篩將潤滑劑(PRUV®)過篩，將其添加至V型摻合機，且再摻合5分鐘。

隨後將344 mg最終摻合物填充至1號白色不透明明膠膠囊中。將膠囊包裝於具有聚丙烯帽蓋(在帽蓋中插入2 g矽膠)之50 cc Duma®瓶子中。

將膠囊(批次5及批次6)置放於穩定室中在加速條件下3個月。極

性IDD之結果顯示於表5中。

表5：

批次	時間 間隔	MCQ + MCQCA	在RRT下之任何其他雜質				總極性IDD
			~ 0.15 ~ 0.17	~ 0.18 ~ 0.19	~ 0.20 ~ 0.28	~ 1.29 ~ 1.42	
5 (乾式混合、Pruv®、 Duma®)	T ₀	<0.02					<0.05
	3 M	0.06		0.13	<0.02		0.19
6 (濕式造粒、Pruv®、 Duma®)	T ₀	<0.05		<0.05	<0.05	-	<0.05
	2 M	0.26		0.16	<0.05	-	0.42
	3 M	0.48		0.31	0.08	0.05	0.92

在兩種顆粒中均未獲得明顯非極性IDD。與在加速條件下3個月之前、之後之相容性結果類似，在乾式摻合物(批次5)中獲得之總極性IDD為0.19%，其優於在濕式造粒(批次6)中獲得之0.92%之總極性IDD。

實例2：包裝對使用濕式造粒法製造之批次之影響

將在加速條件下獲得之使用濕式造粒法製造之膠囊之穩定性結果進行比較，該等膠囊包裝於有或無乾燥劑(矽膠)的HDPE瓶子中(批次6對比批次7)。測試之比例配方呈現在表6中。

表6：

組成(mg)	批次編號	
	6 (膠囊)	7 (膠囊)
拉喹莫德	0.64	0.32
甘露醇	340.00	170.0
Pruv®	3.4	1.6
總計	344.04	171.9

批次6之製造描述於實例1中。

製造批次7

將甘露醇置放於高剪切混合器中。將拉喹莫德鈉溶解於純水中，且將其添加至甘露醇中。在高剪切混合器中混合甘露醇及造粒溶液以獲得所需顆粒。

獲得之顆粒在流化床乾燥器中乾燥，直至獲得不超過0.5%之乾燥失重(LOD)。利用0.8 mm篩研磨乾燥之顆粒。將經研磨之顆粒轉移

至V型摻合機中。

使用50目篩將潤滑劑(PRUV®)過篩，將其添加至V型摻合機中，且再摻合5分鐘。

將最終摻合物填充至橙色不透明硬明膠膠囊中，3號(重量：171.9 mg/膠囊)，且將膠囊包裝於具有感應墊片及聚丙烯帽蓋但無矽膠之30 cc HDPE瓶子中。

將膠囊置放在穩定室中在加速條件下2個月。極性IDD結果呈現在表7中。

表7：

批次編號	時間 間隔	MCQ + MCQCA	在RRT下之任何其他雜質					總計
			~ 0.15 ~ 0.17	~ 0.18 ~ 0.19	~ 0.20 ~ 0.29	~ 1.29 ~ 1.42	各	
規格		NMT:0.5%	NMT:0.5%					NMT 2.0%
7(感應，無 矽膠)	T ₀	<0.02	-	-	-	-	-	0.07
	1 M	0.79	-	0.27	0.07	0.13	-	1.26
	2 M	1.74	0.05		0.43			2.22
6 (Duma®)	T ₀	<0.05	-	<0.05	<0.05	-	-	<0.05
	1 M	0.15	-	0.08	<0.05	<0.05	-	0.23
	2 M	0.26	-	0.16	<0.05	-	-	0.42
	3 M	0.48	-	0.31	0.08	0.05	-	0.92

在兩種包裝組態中均未獲得明顯非極性IDD。

在加速條件下2個月後，在無乾燥劑(批次7)之HDPE瓶子中獲得高雜質含量，總極性IDD為2.22%，與在有聚丙烯帽蓋並且在帽蓋中插入2 g矽膠(批次6)之Duma®瓶子中的0.42%相比較。

實例3：乾式摻合物中潤滑劑之影響

基於乾式摻合物(批次1)中拉喹莫德與甘露醇之間的相容性獲得之結果，將兩種不同潤滑劑添加至此組合中而不添加鹼化劑。如表8中呈現，自拉喹莫德、甘露醇及Pruv®(硬脂醯反丁烯二酸鈉)製備乾式摻合物(批次5)，且自拉喹莫德、甘露醇及硬脂酸鎂製備其他乾式摻合物(批次8)。

表8：具有不同潤滑劑之乾式摻合物調配物

組成	批次編號	
	5	8
拉喹莫德	0.64	0.64
甘露醇USP/BP	300.00	300.00
硬脂酸鎂	-	3.0
Pruv®	3.0	-
總計	303.64	303.64

製造批次8

將甘露醇通過30目篩，隨後將其與拉喹莫德摻合成Y形錐體15分鐘。將潤滑劑(Pruv®/硬脂酸鎂)通過50目篩，且將其添加至拉喹莫德與甘露醇之摻合物中，隨後繼續摻合5分鐘。

將摻合物填充至1號白色不透明明膠膠囊(重量：303.64 mg/膠囊)中。將膠囊包裝於具有聚丙烯帽蓋(在帽蓋中插入2 g矽膠)之50 cc Duma®瓶子中。

將膠囊置放在穩定室中在40°C /75% RH下6個月，且測試其分析物、溶解、極性及非極性IDD。結果顯示於表9中(在40°C /75% RH下之極性IDD (%))。

表9：不同潤滑劑之影響

批次編號	時間 間隔	MCQ + MCQCA	在RRT下任何其他雜質				總 極 性IDD	DIS 30 min	水
			~ 0.15 ~ 0.17	~ 0.18 ~ 0.19	~ 0.20 ~ 0.28	~ 1.29 ~ 1.42			
5 (Pruv® Duma®)	T ₀	<0.02					<0.05	93	0.08
	3 M	0.06		0.13	<0.02		0.19	95	0.04
	6 M	0.25		0.51	0.15		0.91	96	0.05
8 (硬脂酸 鎂、Duma®)	T ₀	<0.03					<0.05	97	0.08
	3 M	<0.03		<0.02	<0.02		<0.05	99	0.05
	6 M	<0.03		0.05			<0.05	99	0.06

在兩種調配物中均未獲得明顯非極性雜質。

在加速條件下6個月後，在以硬脂酸鎂作為潤滑劑(批次8)之膠囊中獲得較低雜質(總極性IDD：<0.05%)。在以Pruv®作為潤滑劑(批次5)之膠囊中，雜質高於在具有硬脂酸鎂之膠囊(總極性IDD：0.91%)，然而此結果仍在規格內(NMT 2%)。獲得之MCQ+MCQCA之總和為0.25%，其仍在規格內(NMT 0.5%)。

實例4：使用不同填充劑之錠劑調配物

製備兩種乾式摻合物，且壓製錠劑。第一摻合物(批次9)為拉喹莫德與作為填充劑之甘露醇Partek M200之組合，且第二摻合物(批次10)為拉喹莫德與作為填充劑之經噴霧乾燥之乳糖之組合。在兩種摻合物中，均將硬脂酸鎂用作潤滑劑。兩種不含鹼化劑之摻合物呈現在表10中。

表10：具有不同填充劑之錠劑調配物

組成	批次編號	
	9 (錠劑)	10 (錠劑)
拉喹莫德	0.64	0.64
甘露醇(呈錠劑形式之Partek M200)	300.36	-
乳糖SD	-	300.36
硬脂酸鎂	3.00	1.50
總計	304.00	302.50

製造批次9及批次10

將甘露醇Partek或經噴霧乾燥之乳糖及拉喹莫德鈉混合成Y形錐體10分鐘。將硬脂酸鎂通過50目篩且將其添加至Y形錐體中，且繼續混合5分鐘。由Sviac壓力機來壓製錠劑。將錠劑包裝於具有聚丙烯帽蓋(在帽蓋中插入2 g矽膠)之50 cc HDPE Duma®瓶子中，且將其置放在穩定室中在40°C /75% RH下6個月。結果呈現在表11中(在40°C /75% RH下之極性IDD (%))。

表11：不同填充劑在錠劑調配物中之影響

批次編號	時間 間隔	MCQ + MCQCA	在RRT下之任何其他雜質					總計
			~ 0.15 ~ 0.17	~ 0.18 ~ 0.19	~ 0.20 ~ 0.29	~ 1.29 ~ 1.42	各	
規格		NMT:0.5%	NMT:0.5%					NMT:2.0%
9 (甘露醇、 Duma®)	T ₀	<0.03	-	-	-	-	<0.02	<0.05
	3 M	<0.03	-	-	-	-	<0.02	<0.05
	6 M	<0.03	-	-	-	-	<0.02	<0.05
10 (乳糖、 Duma®)	T ₀	<0.03	-	-	-	-	-	<0.1
	3 M	0.07	-	-	-	-	-	0.07
	6 M	0.18		0.05	0.07			0.3

未獲得明顯非極性IDD。

在兩種調配物中，6個月後獲得之結果為令人滿意的；在具有甘露醇之錠劑中總極性IDD為<0.05%，且在具有乳糖之錠劑中為0.3%。

實例5：不含鹼化劑之膠囊與錠劑的比較

根據先前所述之程序製造批次8與批次9，以比較不含鹼化劑之膠囊與錠劑。不含鹼化劑之兩種摻合物呈現在表12中。

表12：膠囊及錠劑之組成

組成	批次編號	
	8 (膠囊)	9 (錠劑)
拉喹莫德	0.64	0.64
甘露醇(呈錠劑形式之Partek M200)	300.00	300.36
硬脂酸鎂	3.0	3.00
總計	303.64	304.00

由拉喹莫德鈉、甘露醇及作為潤滑劑之硬脂酸鎂之乾式摻合物(不含鹼化劑)調配之膠囊與錠劑的比較，在兩種調配物中均提供良好的結果(表13；在40°C /75% RH下之極性IDD (%))。

表13：膠囊對比於錠劑

批次編號	時間 間隔	MCQ MCQCA +	在RRT下之任何其他雜質					總計
			~ 0.15 ~ 0.17	~ 0.18 ~ 0.19	~ 0.20 ~ 0.28	~ 1.29 ~ 1.42	各	
規格		NMT:0.5%	NMT:0.5%					NMT 2.0%
8 (膠囊，乾 式摻合物)	T ₀	<0.03						<0.05
	3 M	<0.03		<0.02	<0.02			<0.05
	6 M	<0.03		0.05				<0.05
9 (錠劑，乾 式摻合物)	T ₀	<0.03					<0.02	<0.05
	3 M	<0.03					<0.02	<0.05
	6 M	<0.03					<0.02	<0.05

包裝於DUMA®瓶子(含有2 g乾燥劑)中且不含鹼化劑之批次8及批次9顯示在加速條件下直至6個月未形成雜質。製造另外兩個批次(批次16及批次17)以評定崩解劑(交聯羧甲纖維素鈉)對錠劑之溶解速率的影響。在55°C /75% RH下及在加速條件下測試各批次之穩定性。使用乾式造粒法連同研磨製造各批次。隨後將兩個批次包裝於LOG 60 ml瓶子中，有或無1 g矽膠(批次16A、16B、17A、17B)描述於表14

中。

表14：不含鹼化劑、有或無崩解劑及有或無乾燥劑之調配物

組成	批次編號			
	16A	16B	17A	17B
甘露醇	+	+	+	+
拉喹莫德鈉	+	+	+	+
硬脂酸鎂	+	+	+	+
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	-	-	+	+
矽膠1 g	+	-	+	-

在55°C /75% RH下及在40°C /75% RH下直至1個月，此等批次之穩定性結果顯示雜質無較大的增加。存在1 g乾燥劑顯示對穩定性有良好的影響，即減少雜質含量(表15；在55°C /75% RH及40°C /75% RH下之極性IDD(%))。兩個批次之溶解結果均顯示即便在無崩解劑之情況下亦可達到令人滿意的溶解。

表15：具有(A)或無(B)1 g乾燥劑之穩定性及雜質研究

批次	組分	時間 0	1週 (55°C/75% RH)	2週 (55°C/75% RH)	2週 (40°C/75% RH)	1個月 (55°C/75% RH)	1個月 (40°C/75% RH)
16A	分析物平均值(%)	99	98	97	99	97	96
	雜質(總)		0.22%	0.30%	0.11%	0.31%	<0.05%
	水(%)	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	溶解(15 min)	99	100	99	99	99	99
16B	分析物平均值(%)	99	98	96	99	96	97
	雜質(總)		0.49%	0.49%	<0.05%	0.61%	0.08%
	水(%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
	溶解(15 min)	99		97	101	99	100
17A	分析物平均值(%)	100	99	97	100	96	98
	雜質(總)		0.28%	0.47%	<0.05%	0.73%	<0.05%
	水(%)	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2
	溶解(15 min)	100	99	102	102	99	100
17B	分析物平均值(%)	100	99	94	100		97
	雜質(總)		0.70%	2.53%	<0.05%		<0.05%
	水(%)	0.3	0.3	0.3	0.2		0.3
	溶解(15 min)	100	100	100	99		101

實例6：一般賦形劑相容性研究

進行若干賦形劑相容性之研究。因為錠劑可能需要相比於膠囊不同的賦形劑或級別，所以進行另外的賦形劑相容性研究。此研究選

擇不同賦形劑，因此其將能夠支持濕式及乾式製程。表16顯示在賦形劑相容性研究期間評定之所有材料。

表16：賦形劑相容性研究清單

材料	賦形劑:API比率	材料/級別	主要功能
異麥芽糖	100:1	GalenIQ 801	填充劑
預膠凝化澱粉	100:1	澱粉1500	多功能
乳糖-澱粉	100:1	StarLac	填充劑
麥芽糊精	100:1	Lycatab DSH	多功能
無水乳糖	100:1	Supertab 21AN	填充劑
羥丙基纖維素	8:1	Klucel EXF	乾式黏合劑
羥丙基甲基纖維素	8:1	優質甲基纖維素E5	濕式黏合劑
PVP/VA 64	8:1	Kollidon VA64	濕式黏合劑
交聯聚維酮	10:1	Kollidon CL	崩解劑
羥基乙酸澱粉鈉	10:1	Explotab	崩解劑
碳酸鈉	8:1	Merck Darmstadt	pH值調節劑
二水合檸檬酸鈉	5:1	Merck Darmstadt	pH值調節劑
氧化鎂	8:1	Merck Darmstadt	pH值調節劑
硬脂酸鎂	3:1	Mallinckrodt	潤滑劑

將所有賦形劑與API按推薦用於典型調配物之比率混合，添加或不添加水，且置放在55°C /75% RH下直至4週。此外，將具有填充劑、黏合劑、崩解劑、API及潤滑劑之2種可能的調配物壓縮成錠劑且置放在相同條件下。

如表17及表18中所列，使用在過去或在當前相容性研究中評價之賦形劑來製造所有批次，且改變各賦形劑之百分比及製程參數。

表17：可能的賦形劑及其在調配物中之百分比

化學名稱	級別	功能	百分比
異麥芽糖	GalenIQ 721	填充劑/稀釋劑	0、50、100
共加工之乳糖/澱粉	StarLac	填充劑/稀釋劑	0、50、100
交聯羧甲纖維素鈉	AC-DI-SOL	崩解劑	5
硬脂酸鎂	LIGAMED MF-2-V	潤滑劑	1

表18：可能的賦形劑及其在調配物中之百分比

化學名稱	級別	功能	百分比
異麥芽糖	GalenIQ 801	填充劑/稀釋劑	0、50、100
甘露醇	Pearlitol 200SD	填充劑/稀釋劑	0、50、100
交聯羧甲纖維素鈉	AC-DI-SOL	崩解劑	5
麥芽糊精	Lycatab DSH	濕式黏合劑	10
無水碳酸鈉	Merck EMPROVE Ph.Eur、BP、NF	鹼化劑	0、2.5、5

重質氧化鎂	Merck EMPROVE Ph.Eur、BP、NF	鹼化劑	0、2.5、5
硬脂酸鎂	LIGAMED MF-2-V	潤滑劑	1

在此階段製造總共21個批次，如下將其分入4種製程以進行評估：

- (1)高剪切乾式混合-6個批次。
- (2)幾何箱式摻合-5個批次。
- (3)高剪切濕式造粒-4個批次。
- (4)頂部噴霧造粒-6個批次。

在55°C/75% RH下，自不含鹼化劑之乾式及濕式批次獲得之結果顯示分析物及雜質(表19-極性IDD)大量減少，與在相同條件下之批次16A(表14及表15，以甘露醇作為填充劑調配且不含鹼化劑)相比。

表19：在渦輪條件下各種調配物之穩定性

批次編號	調配物	2週後之外觀		水含量(僅提供資訊(info only)) (%)		分析物(95-105%) (%)		總雜質(NMT 2.0%) (%)	溶解(30分鐘後 NLT 85%) (%)	
		55/75	40/75	T=0	T=2週	T=0	T=2週	T=2週	30分鐘	∞
11	乾式摻合物，50/50異麥芽糖/Starlac	白色	白色	3.8	4.2	101	89	3.1	86	86
12	乾式摻合物，異麥芽糖	白色	白色	2.6	2.8	95	77	6.7	75	75
13	乾式摻合物，Starlac	在一些錠劑上輕微棕色變色	白色	5.2	5.2	97	93	1.6	92	92
14	頂部噴霧造粒，50/50異麥芽糖/甘露醇，不含鹼化劑	白色	白色	2.3	2.5	95	83	5.6	79	80
15	乾式摻合物，異麥芽糖/甘露醇	白色	白色	5.5	5.5	95	未決	5.5	88	89

參考文獻

1. PCT International Application Publication No. WO 2005/074899, published August 18, 2005 (ACTIVE BIOTECH AB).

2. PCT International Application Publication No. WO

2007/047863, published April 26, 2007 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.).

3. PCT International Application Publication No. WO/2007/146248, published December 21, 2007 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.).

4. Polman et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.

5. Sandberg-Wollheim et al., (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler*. 11:S154.

6. U.S. Patent Application Publication No. 2005/0192315, published September 1, 2005 (Jansson et al.).

7. U.S. Patent No. 6,077,851, issued June 20, 2000 to Anders Björk et al.

8. U.S. Patent No. 6,875,869, issued April 5, 2005 to Karl Jansson.

9. U.S. Patent No. 7,589,208, issued September 15, 2009 to Jansson et al.

10. U.S. Patent No. 7,884,208, issued February 8, 2011 to Anton Frenkel et al.

11. U.S. Patent No. 7,989,473, issued August 2, 2011 to Shulamit Patashnik et al.

12. U.S. Patent No. 8,178,127, issued May 15, 2012 to Muhammad Safadi et al.

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種穩定醫藥組合物，其包含：
 - a)治療有效量之拉喹莫德，
 - b)一定量之填充劑，及
 - c)一定量之潤滑劑，其中該穩定醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑。
2. 如請求項1之穩定醫藥組合物，其係呈固體形式組合物。
3. 如請求項1或2之穩定醫藥組合物，其不含鹼化劑且其不含氧化還原劑。
4. 如請求項1至3中任一項之穩定醫藥組合物，其中該穩定醫藥組合物之水分含量不超過4%。
5. 如請求項4之穩定醫藥組合物，其含有少於1.5重量%之H₂O。
6. 如請求項5之穩定醫藥組合物，其含有少於0.5重量%之H₂O。
7. 如請求項1至6中任一項之穩定醫藥組合物，其中在該組合物中非極性雜質之總量相對於拉喹莫德之量為少於0.5重量%。
8. 如請求項1至7中任一項之穩定醫藥組合物，其中該填充劑係以固體粒子形式存在於該組合物中。
9. 如請求項8之穩定醫藥組合物，其中該填充劑為乳糖、單水合乳糖、澱粉、異麥芽糖、甘露醇、羥基乙酸澱粉鈉、山梨醇、經噴霧乾燥之乳糖、無水乳糖或其組合。
10. 如請求項9之穩定醫藥組合物，其中該填充劑為甘露醇或單水合乳糖。
11. 如請求項1至10中任一項之穩定醫藥組合物，其中該潤滑劑係以固體粒子形式存在於該組合物中。
12. 如請求項11之穩定醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂或硬脂

醯反丁烯二酸鈉。

13. 如請求項1至12中任一項之穩定醫藥組合物，其中該穩定醫藥組合物不含崩解劑。
14. 如請求項13之穩定醫藥組合物，其中該穩定醫藥組合物不含交聯羧甲纖維素鈉。
15. 如請求項1至14中任一項之穩定醫藥組合物，其中拉喹莫德為拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽，該醫藥學上可接受之鹽為鋰鹽、鈉鹽或鈣鹽。
16. 如請求項15之穩定醫藥組合物，其中該拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽為拉喹莫德鈉。
17. 如請求項1至16中任一項之穩定醫藥組合物，其中拉喹莫德係以固體粒子形式存在於該組合物中。
18. 如請求項1至17中任一項之穩定醫藥組合物，其中該拉喹莫德之治療有效量為0.25 mg至1.5 mg。
19. 如請求項18之穩定醫藥組合物，其中該拉喹莫德之治療有效量為0.5 mg。
20. 如請求項18之穩定醫藥組合物，其中該拉喹莫德之治療有效量為0.6 mg。
21. 如請求項18之穩定醫藥組合物，其中該拉喹莫德之治療有效量為1.0 mg。
22. 如請求項18之穩定醫藥組合物，其中該拉喹莫德之治療有效量為1.2 mg。
23. 如請求項1至22中任一項之穩定醫藥組合物，其中該潤滑劑係介於該穩定醫藥組合物之總重量的0.5%至2.0%之間。
24. 如請求項1至23中任一項之穩定醫藥組合物，其中該填充劑係介於該穩定醫藥組合物之總重量的89.0%至99.5%之間。

25. 如請求項1至24中任一項之穩定醫藥組合物，其基本上由拉喹莫德鈉、甘露醇及硬脂酸鎂組成。
26. 如請求項25之穩定醫藥組合物，其包含按該醫藥組合物之總重量計0.21%至0.35%該拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽、89.0%至99.5%甘露醇及0.5%至2.0%硬脂酸鎂。
27. 如請求項25之穩定醫藥組合物，其按該醫藥組合物之總重量計包含0.15%至0.35%該拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽、97.65%至99.5%甘露醇及0.5%至2.0%硬脂酸鎂。
28. 如請求項26或27之穩定醫藥組合物，其包含約0.21%拉喹莫德鈉、約98.80%甘露醇及約0.99%硬脂酸鎂。
29. 如請求項28之穩定醫藥組合物，其包含0.21%拉喹莫德鈉、98.80%甘露醇及0.99%硬脂酸鎂。
30. 如請求項28之穩定醫藥組合物，其包含約0.64 mg拉喹莫德鈉、約300 mg甘露醇及約3.0 mg硬脂酸鎂。
31. 如請求項29或30之穩定醫藥組合物，其包含0.64 mg拉喹莫德鈉、300 mg甘露醇及3.0 mg硬脂酸鎂。
32. 如請求項27之穩定醫藥組合物，其包含約0.19%拉喹莫德鈉、約98.94%甘露醇及約0.87%硬脂酸鎂。
33. 如請求項32之穩定醫藥組合物，其包含0.19%拉喹莫德鈉、98.94%甘露醇及0.87%硬脂酸鎂。
34. 如請求項17至33中任一項之穩定醫藥組合物，其中按體積計總量之10%或10%以上之拉喹莫德固體粒子具有大於40微米之尺寸。
35. 如請求項17至34中任一項之穩定醫藥組合物，其中按體積計總量之50%或50%以上之拉喹莫德固體粒子具有大於15微米之尺寸。

36. 如請求項1至35中任一項之穩定醫藥組合物，其係呈錠劑形式。
37. 如請求項1至35中任一項之穩定醫藥組合物，其係呈膠囊形式。
38. 一種製備穩定醫藥組合物之方法，該穩定醫藥組合物包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，該方法包含：
- a)獲得該拉喹莫德、該潤滑劑及該填充劑；
 - b)混合步驟a)之該拉喹莫德、該潤滑劑及該填充劑以得到不含鹼化劑或氧化還原劑之乾式混合物；及
 - c)壓縮步驟b)之該乾式混合物以形成錠劑。
39. 如請求項38之方法，其包含在步驟b)之前將該潤滑劑通過篩。
40. 如請求項38或39中任一項之方法，其包含在步驟b)之前將該填充劑通過篩。
41. 一種製備穩定醫藥組合物之方法，該穩定醫藥組合物包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，該方法包含：
- a)獲得該拉喹莫德、該潤滑劑及該填充劑；
 - b)將該填充劑添加至混合器中；
 - c)將拉喹莫德溶解於水中以形成拉喹莫德溶液；
 - d)將步驟c)之該拉喹莫德溶液添加至步驟b)之該混合器中；
 - e)混合該拉喹莫德溶液與該甘露醇以形成顆粒；
 - f)乾燥步驟e)之該顆粒以形成經乾燥之顆粒；
 - g)將步驟f)之該經乾燥之顆粒過篩；
 - h)研磨由步驟g)產生之該顆粒以形成經研磨之顆粒；
 - i)將該潤滑劑添加至步驟h)之該經研磨之顆粒中以形成混合物；
 - j)將步驟i)之該混合物摻合至混合器中以得到不含鹼化劑或氧

化還原劑之乾式混合物；及

k)將步驟j)之該乾式混合物填充至膠囊中或將步驟j)之該乾式混合物壓縮以形成錠劑。

42. 如請求項41之方法，其包含在步驟i)之前將該潤滑劑通過篩。
43. 如請求項41或42之方法，其包含在步驟i)之前將該填充劑通過篩。
44. 一種穩定醫藥組合物，其包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，其係藉由如請求項38至43中任一項之方法來製備。
45. 一種密封包裝，其包含如請求項1至37中任一項之穩定醫藥組合物。
46. 如請求項45之密封包裝，其進一步包含乾燥劑。
47. 如請求項46之密封包裝，其中該乾燥劑為矽膠。
48. 如請求項46或47之密封包裝，其在40℃及75%之相對濕度下儲存2個月後含有少於0.5重量%的拉喹莫德降解物。
49. 一種密封包裝，其含有包含治療有效量之拉喹莫德、一定量之填充劑及一定量之潤滑劑之穩定醫藥組合物，其中該醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑，且其中該密封包裝具有不超過9.2毫克/天/公升之透濕性。
50. 一種治療罹患某一形式之多發性硬化之個體之方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至37或44中任一項之穩定醫藥組合物以便藉此治療該個體。
51. 一種減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀之方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至37或44中任一項之穩定醫藥組合物以便藉此減緩該個體之多發性硬化症狀。

52. 一種如請求項1至37或44中任一項之穩定醫藥組合物之用途，其係用於治療罹患某一形式之多發性硬化之個體。
53. 一種如請求項1至37或44中任一項之穩定醫藥組合物之用途，其係用於減緩罹患某一形式之多發性硬化之個體之多發性硬化症狀。